

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/000265 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/46**,
C07D 451/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06291

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. Juni 2002 (08.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 29 710.6 22. Juni 2001 (22.06.2001) DE
102 15 436.8 8. April 2002 (08.04.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SIEGER, Peter**
[DE/DE]; Wielandstrasse 27, 88441 Mittelbiberach (DE).
WERTHMANN, Ulrike [DE/DE]; Biberacher Strasse 98,
88441 Mittelbiberach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CRYSTALLINE ANTICHOLINERGIC, METHOD FOR ITS PRODUCTION, AND USE THEREOF IN THE PRO-
DUCTION OF A DRUG

(54) Bezeichnung: KRISTALLINES ANTICHOLINERGIKUM, VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG UND DESSEN
VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG EINES ARZNEIMITTELS

(57) Abstract: The invention relates to crystalline, water-free (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-
dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane-bromide, to a method for its production, and to the use thereof in the production
of a drug, especially in the production of an anticholinergic drug.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft kristallines, wasserfreies (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-
9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-bromid, Verfahren zu dessen Herstellung, sowie dessen Verwendung zur Her-
stellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels mit anticholinerger Wirkung.



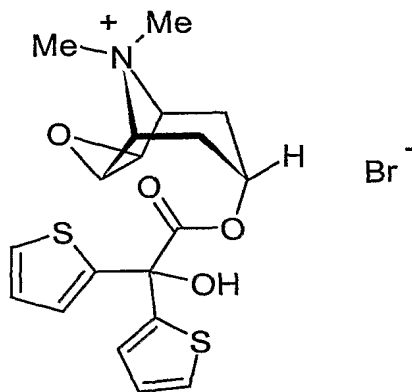
WO 03/000265 A1

Kristallines Anticholinergikum, Verfahren zu dessen Herstellung und dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels

Die Erfindung betrifft ein kristallines $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane-bromid in der wasserfreien Form, Verfahren zu dessen Herstellung, sowie dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels mit anticholinergischer Wirkung.

Hintergrund der Erfindung

Die Verbindung $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane-bromid, ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



(I)

Die Verbindung besitzt wertvolle pharmakologische Eigenschaften und ist unter dem Namen Tiotropiumbromid (BA679BR) bekannt. Tiotropiumbromid stellt ein hochwirksames Anticholinergikum dar und kann deshalb bei der Therapie von Asthma oder COPD (*chronic obstructive pulmonary disease* = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) einen therapeutischen Nutzen entfalten.

Die Applikation von Tiotropiumbromid erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch pulverförmige Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten.

Die richtige Herstellung der vorgenannten, zur inhalativen Verabreichung eines Arzneiwirkstoffes verwendbaren Zusammensetzungen stützt sich auf verschiedene

Parameter, die mit der Beschaffenheit des Arzneiwirkstoffes selbst verbunden sind. Bei Arzneimitteln, die wie Tiotropiumbromid in Form von Inhalationspulvern oder Inhalationsaerosolen zur Anwendung gelangen, wird der kristalline Wirkstoff in gemahlener (mikronisierter) Form zur Herstellung der Formulierung verwendet. Da für die pharmazeutische Qualität einer Arzneimittelformulierung stets dieselbe kristalline Modifikation des Wirkstoffs gewährleistet sein muß, sind vor diesem Hintergrund an die Stabilität und Eigenschaften des kristallinen Wirkstoffes erhöhte Anforderungen zu stellen. Es ist besonders wünschenswert, den Wirkstoff in Form einer einheitlichen und klar definierten Kristallmodifikation bereitzustellen. Es ist ferner besonders wünschenswert, den Wirkstoff in einer kristallinen Form bereitzustellen, die nicht zur Bildung von Polymorphen neigt.

Neben den vorstehend angegebenen Erfordernissen ist generell zu berücksichtigen, dass jede Änderung des Feststoffzustandes eines Arzneimittels, welche dessen physikalische und chemische Stabilität verbessern kann, gegenüber weniger stabilen Formen desselben Arzneimittels einen erheblichen Vorteil ergibt.

Die Aufgabe der Erfindung besteht somit in der Bereitstellung einer neuen, stabilen Kristallform der Verbindung Tiotropiumbromid, die den vorstehend genannten hohen Anforderungen, die an einen Arzneimittelwirkstoff zu richten sind, genügen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Es wurde gefunden, daß Tiotropiumbromid je nach Wahl der Bedingungen, die bei der Reinigung des nach der technischen Herstellung erhaltenen Rohprodukts angewendet werden können, in unterschiedlichen kristallinen Modifikationen anfällt.

Es wurde gefunden, daß diese unterschiedlichen Modifikationen maßgeblich durch Wahl der zur Kristallisation eingesetzten Lösemittel sowie durch Wahl der beim Kristallisationsprozess gewählten Verfahrensbedingungen gezielt erhalten werden können.

Es wurde überraschenderweise festgestellt, daß ausgehend vom Monohydrat des Tiotropiumbromids, welches durch die Wahl spezifischer Reaktionsbedingungen in kristalliner Form erhalten werden kann, eine wasserfreie Kristallmodifikation des Tiotropiumbromids erhalten werden kann, die den eingangs genannten hohen Anforderungen genügt und somit die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Aufgabe löst. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung dieses kristalline, wasserfreie Tiotropiumbromid. Eine im Rahmen der vorliegenden Erfindung erfolgende Bezugnahme auf die Bezeichnung Tiotropiumbromid-anhydrat ist als

Bezugnahme auf das erfindungsgemäße kristalline Tiotropiumbromid in wasserfreier Form anzusehen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Herstellungsverfahren der kristallinen Form des wasserfreien Tiotropiumbromids. Dieses Herstellungsverfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß Tiotropiumbromid, welches beispielsweise nach der in der EP 418 716 A1 offenbarten Herstellungsvorschrift erhalten worden ist, in Wasser aufgenommen wird, die erhaltene Mischung erwärmt wird und abschließend das Hydrat des Tiotropiumbromids unter langsamem Abkühlen kristallisiert werden. Aus dem so erhaltenen kristallinen Tiotropiumbromid-monohydrat kann dann durch Trocknung, wasserfreies, kristallines Tiotropiumbromid erhalten werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner kristallines, wasserfreies Tiotropiumbromid, welches durch vorstehende Vorgehensweise erhältlich ist.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Herstellungsverfahren von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid ausgehend von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat, welches nachfolgend detaillierter beschrieben wird. Zur Herstellung des kristallinen Monohydrats ist es erforderlich, Tiotropiumbromid, welches beispielsweise nach der in der EP 418 716 A1 offenbarten Herstellungsvorschrift erhalten worden ist, in Wasser aufzunehmen, zu Erwärmen, eine Reinigung mit Aktivkohle durchzuführen und nach Abtrennen der Aktivkohle unter langsamem Abkühlen das Tiotropiumbromid-monohydrat langsam zu kristallisieren. Aus diesem Kristallisat wird durch vorsichtiges Erwärmen bei mehr als 50°C, vorzugsweise bei 60-100°C besonders bevorzugt bei 70-100°C unter vermindertem Druck, vorzugsweise im Hochvakuum über einen Zeitraum von 15 Minuten bis 24 Stunden, vorzugsweise 20 Minuten bis 12 Stunden die wasserfreie Form erhalten.

Erfindungsgemäß bevorzugt wird wie nachfolgend beschrieben vorgegangen.

In einem geeignet dimensionierten Reaktionsgefäß wird das Lösemittel mit Tiotropiumbromid, welches beispielsweise nach der in der EP 418 716 A1 offenbarten Herstellungsvorschrift erhalten worden ist, gemischt.

Pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid werden 0,4 bis 1,5 kg, bevorzugt 0,6 bis 1 kg, besonders bevorzugt ca. 0,8 kg Wasser als Lösemittel verwendet.

Die erhaltene Mischung wird unter Rühren erwärmt, vorzugsweise auf mehr als 50°C, besonders bevorzugt auf mehr als 60°C. Die maximal wählbare Temperatur bestimmt sich durch den Siedepunkt des verwendeten Lösemittels Wasser.

Vorzugsweise wird die Mischung auf einen Bereich von 80-90°C erhitzt.

In diese Lösung wird Aktivkohle, trocken oder wasserfeucht, eingebracht. Bevorzugt werden pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid 10 bis 50 g, besonders bevorzugt 15 bis 35 g, höchst bevorzugt etwa 25 g Aktivkohle eingesetzt. Gegebenenfalls wird die Aktivkohle vor Einbringen in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung in Wasser aufgeschlämmt. Pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid werden zum Aufschlämmen der Aktivkohle 70 bis 200 g, bevorzugt 100 bis 160 g, besonders bevorzugt ca. 135 g Wasser verwendet. Wird die Aktivkohle vor Einbringen in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung zuvor in Wasser aufgeschlämmt, empfiehlt es sich, mit der gleichen Menge Wasser nachzuspülen.

Bei konstanter Temperatur wird nach erfolgter Aktivkohlezugabe zwischen 5 bis 60 Minuten, bevorzugt zwischen 10 und 30 Minuten, besonders bevorzugt etwa 15 Minuten weitergerührt und die erhaltene Mischung filtriert, um die Aktivkohle zu entfernen. Der Filter wird anschließend mit Wasser nachgespült. Hierfür werden pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid 140 bis 400 g, bevorzugt 200 bis 320 g, höchst bevorzugt ca. 270 g Wasser verwendet.

Das Filtrat wird anschließend langsam abgekühlt, vorzugsweise auf eine Temperatur von 20-25°C. Die Abkühlung wird vorzugsweise mit einer Abkühlrate von 1 bis 10°C pro 10 bis 30 Minuten, bevorzugt von 2 bis 8°C pro 10 bis 30 Minuten, besonders bevorzugt von 3 bis 5°C pro 10 bis 20 Minuten, höchst bevorzugt von 3 bis 5°C pro ca. 20 Minuten durchgeführt. Gegebenenfalls kann sich nach dem Abkühlen auf 20 bis 25°C eine weitere Abkühlung auf unter 20°C, besonders bevorzugt auf 10 bis 15°C anschließen.

Nach erfolgter Abkühlung wird zwischen 20 Minuten und 3 Stunden, vorzugsweise zwischen 40 Minuten und 2 Stunden, besonders bevorzugt etwa eine Stunde zur Vervollständigung der Kristallisation nachgerührt.

Die entstandenen Kristalle werden abschließend durch Filtrieren oder Absaugen des Lösemittels isoliert. Sollte es erforderlich sein, die erhaltenen Kristalle einem weiteren Waschschrift zu unterwerfen, empfiehlt es sich als Waschlösemittel Wasser oder Aceton zu verwenden. Pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid können zum Waschen der erhaltenen Tiotropiumbromid-monohydrat-Kristalle 0,1 bis 1,0 L, bevorzugt 0,2 bis 0,5 L, besonders bevorzugt etwa 0,3 L Lösemittel Verwendung finden. Gegebenenfalls kann der Waschschrift wiederholt durchgeführt werden.

Das erhaltene Produkt wird im Vakuum oder mittels erwärmter Umluft bis zum Erreichen eines Wassergehalts von 2,5 - 4,0 % getrocknet.

Aus dem so erhaltenen kristallinen Tiotropiumbromid-monohydrat wird durch sorgfältiges Trocknen bei mehr als 50°C, vorzugsweise bei 60-100°C, besonders bevorzugt bei 70-100°C, unter vermindertem Druck, vorzugsweise im Hochvakuum über einen Zeitraum von 15 Minuten bis 24 Stunden, vorzugsweise 20 Minuten bis 12 Stunden, besonders bevorzugt 30 Minuten bis 6 Stunden die wasserfreie Form

erhalten. Besonders bevorzugt wird unter vermindertem Druck ein Wert von bis zu 5×10^{-2} bar, vorzugsweise 1×10^{-2} bar, besonders bevorzugt 5×10^{-3} bar verstanden. Besonders bevorzugt wird vorstehend genannte Entwässerung zum Anhydrat bei etwa 1×10^{-3} bar oder weniger durchgeführt.

Alternativ zum vorstehend genannten Trocknungsschritt bei erhöhter Temperatur unter vermindertem Druck kann auch durch Lagerung des kristallinen Tiotropiumbromidmonohydrats über einem geeigneten Trocknungsmittel, vorzugsweise über getrocknetem Kieselgel bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 12 bis 96 Stunden, vorzugsweise 18 bis 72 Stunden, besonders bevorzugt wenigstens 24 Stunden die wasserfreie Form hergestellt werden. Die so erhaltene wasserfreie Form sollte je nach Partikelgröße mehr oder weniger trocken gelagert werden, um den wasserfreien Zustand zu konservieren. Im Falle von grobkristallinem wasserfreiem Tiotropiumbromid, welches beispielsweise wie obenstehend beschrieben erzeugt werden kann, reicht eine Lagerung bei $< 75 \% \text{ r.F.}$ (Raumfeuchtigkeit) aus, um den wasserfreien Zustand zu erhalten. Im mikronisierten Zustand, einem Material mit stark vergrößerter Oberfläche, kann die Wasseraufnahme gegebenenfalls bereits bei niedrigeren Luftfeuchten erfolgen. Um im mikronisierten Zustand die wasserfreie Form zu erhalten, empfiehlt es sich daher, die wasserfreie Form des Tiotropiumbromids über getrocknetem Kieselgel zu lagern, bis eine Weiterverarbeitung zum gewünschten Inhalationspulver erfolgt, welches neben Tiotropiumbromid geeignete Hilfsstoffe (beispielsweise Lactose) enthält.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft kristallines, wasserfreies Tiotropiumbromid, welches gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältlich ist. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat zur Herstellung von kristallinem Tiotropiumbromid in wasserfreier Form.

Charakterisierung des kristallinen Tiotropiumbromid-monohydrats

Das gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältliche Tiotropiumbromid-monohydrat, welches als Ausgangsmaterial zu Herstellung des erfindungsgemäßen kristallinen, wasserfreien Tiotropiumbromids dient, wurde einer Untersuchung mittels DSC (Differential Scanning Calorimetry) unterworfen. Das DSC-diagramm weist zwei charakteristische Signale auf. Das erste, relativ breite, endotherme Signal zwischen $50\text{-}120^\circ\text{C}$ ist auf die Entwässerung des Tiotropiumbromid-monohydrats zur wasserfreien Form zurückzuführen. Das zweite, relativ scharfe, endotherme Maximum bei $230 \pm 5^\circ\text{C}$ ist dem Schmelzen der Substanz unter Zersetzung zuzuordnen. Diese Daten wurden mittels eines Mettler

DSC 821 erhalten und mit dem Mettler Software-Paket STAR ausgewertet. Die Daten wurden bei einer Heizrate von 10 K/min erhoben.

Da Tiotropiumbromid-monohydrat unter Zersetzung schmilzt (= inkongruenter Schmelzvorgang), hängt der beobachtete Schmelzpunkt sehr von der Heizrate ab. Bei geringeren Heizraten wird der Schmelz-/Zersetzungsprozess bei deutlich niedrigeren Temperaturen beobachtet, so zum Beispiel mit einer Heizrate von 3 K/min bei 220 ± 5 °C. Es kann außerdem vorkommen, daß der Schmelzpeak aufgespalten vorliegt. Die Aufspaltung tritt umso stärker auf, je geringer die Heizrate im DSC-Experiment ist.

Das gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältliche Tiotropiumbromid-monohydrat, welches als Ausgangsmaterial zu Herstellung des erfindungsgemäßen kristallinen, wasserfreien tiotropiumbromids dient, wurde mittels IR-Spektroskopie charakterisiert. Die Daten wurden mittels eines Nicolet FTIR Spektrometers erhoben und mit dem Nicolet Softwarepaket OMNIC, version 3.1 ausgewertet. Die Messung wurde mit 2,5 µmol Tiotropiumbromid-monohydrat in 300 mg KBr durchgeführt. Tabelle 1 faßt einige der wesentlichen Banden des IR-Spektrums zusammen.

Tabelle 1: Zuordnung von spezifischen Banden

Wellenzahl (cm ⁻¹)	Zuordnung	Schwingungstyp
3570, 3410	O-H	Streckschwingung
3105	Aryl C-H	Streckschwingung
1730	C=O	Streckschwingung
1260	Epoxid C-O	Streckschwingung
1035	Ester C-OC	Streckschwingung
720	Thiophen	Ringschwingung

Das gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältliche Tiotropiumbromid-monohydrat, welches als Ausgangsmaterial zu Herstellung des erfindungsgemäßen kristallinen, wasserfreien Tiotropiumbromids dient, wurde mittels Röntgenstrukturanalyse charakterisiert. Die Röntgenbeugungsintensitätsmessungen wurden auf einem AFC7R- 4-Kreisdiffraktometer (Rigaku) unter Verwendung von monochromatisierter Kupfer K α -Strahlung durchgeführt. Die Strukturlösung und Verfeinerung der Kristallstruktur erfolgte mittels Direkter Methoden (Programm SHELXS86) und FMLQ-Verfeinerung (Programm TeXsan). Experimentelle Details zur Kristallstruktur, Strukturlösung und -verfeinerung sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2: Experimentelle Daten zur Kristallstrukturanalyse von Tiotropiumbromid-monohydrat.

A. Kristalldaten

Empirische Formel	$[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}_2] \text{ Br} \cdot \text{H}_2\text{O}$
Formelgewicht	472.43 + 18.00
Kristallfarbe, -gestalt	farblos, prismatisch
Kristallabmessungen	0.2 x 0.3 x 0.3 mm
Kristallsystem	monoklin
Gittertyp	primitiv
Raumgruppe	$P 2_1/n$
Gitterkonstanten	$a = 18.0774 \text{ \AA}$, $b = 11.9711 \text{ \AA}$ $c = 9.9321 \text{ \AA}$ $\beta = 102.691^\circ$ $V = 2096.96 \text{ \AA}^3$
Formeleinheiten pro Elementarzelle	4

B. Intensitätsmessungen

Diffraktometer	Rigaku AFC7R
Röntgengenerator	Rigaku RU200
Wellenlänge	$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ (monochromatisierte Kupfer $K\alpha$ -Strahlung)
Strom, Spannung	50kV, 100mA
Take-off Winkel	6°
Kristallmontage	wasserdampfgesättigte Kapillare
Kristall-Detektor-Abstand	235mm
Detektor Öffnung	3.0 mm vertikal und horizontal
Temperatur	18°C
Bestimmung der Gitterkonstanten	25 Reflexe ($50.8^\circ < 2\theta < 56.2^\circ$)
Scan Typ	$\Theta - 2\Theta$
$2\theta_{\text{max}}$	120°
Messungen	5193
Unabhängige Reflexe	3281 ($R_{\text{int}}=0.051$)
Korrekturen	Lorentz-Polarisation
	Absorption
	(Transmissionsfaktoren 0.56 – 1.00)
	Kristall-decay 10.47% Abfall

C. Verfeinerung

Reflexe ($I > 3\sigma I$)	1978
Variable	254
Verhältnis Reflexe/Parameter	7.8
R-Werte: R, R_w	0.062, 0.066

Die durchgeführte Röntgenstrukturanalyse ergab, daß kristallines Tryptopiumbromid-monohydrat eine einfache monoklinische Zelle mit folgenden Dimensionen aufweist: $a = 18.0774 \text{ \AA}$, $b = 11.9711 \text{ \AA}$, $c = 9.9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102.691^\circ$, $V = 2096.96 \text{ \AA}^3$.

Durch die vorstehende Röntgenstrukturanalyse wurden die in Tabelle 3 beschriebenen Atomkoordinaten bestimmt:

Tabelle 3: Koordinaten

Atom	x	y	z	u (eq)
Br(1)	0.63938(7)	0.0490(1)	0.2651(1)	0.0696(4)
S(1)	0.2807(2)	0.8774(3)	0.1219(3)	0.086(1)
S(2)	0.4555(3)	0.6370(4)	0.4214(5)	0.141(2)
O(1)	0.2185(4)	0.7372(6)	0.4365(8)	0.079(3)
O(2)	0.3162(4)	0.6363(8)	0.5349(9)	0.106(3)
O(3)	0.3188(4)	0.9012(5)	0.4097(6)	0.058(2)
O(4)	0.0416(4)	0.9429(6)	0.3390(8)	0.085(3)
O(5)	0.8185(5)	0.0004(8)	0.2629(9)	0.106(3)
N(1)	0.0111(4)	0.7607(6)	0.4752(7)	0.052(2)
C(1)	0.2895(5)	0.7107(9)	0.4632(9)	0.048(3)
C(2)	0.3330(5)	0.7876(8)	0.3826(8)	0.048(3)
C(3)	0.3004(5)	0.7672(8)	0.2296(8)	0.046(3)
C(4)	0.4173(5)	0.7650(8)	0.4148(8)	0.052(3)
C(5)	0.1635(5)	0.6746(9)	0.497(1)	0.062(3)
C(6)	0.1435(5)	0.7488(9)	0.6085(9)	0.057(3)
C(7)	0.0989(6)	0.6415(8)	0.378(1)	0.059(3)
C(8)	0.0382(5)	0.7325(9)	0.3439(9)	0.056(3)
C(9)	0.0761(6)	0.840(1)	0.315(1)	0.064(3)
C(10)	0.1014(6)	0.8974(8)	0.443(1)	0.060(3)
C(11)	0.0785(5)	0.8286(8)	0.5540(9)	0.053(3)
C(12)	-0.0632(6)	0.826(1)	0.444(1)	0.086(4)
C(13)	-0.0063(6)	0.6595(9)	0.554(1)	0.062(3)
C(14)	0.4747(4)	0.8652(9)	0.430(1)	0.030(2)
C(15)	0.2839(5)	0.6644(9)	0.1629(9)	0.055(3)

Fortsetzung Tabelle 3: Koordinaten

Atom	x	y	z	u (eq)
C(16)	0.528(2)	0.818(2)	0.445(2)	0.22(1)
C(17)	0.5445(5)	0.702(2)	0.441(1)	0.144(6)
C(18)	0.2552(6)	0.684(1)	0.019(1)	0.079(4)
C(19)	0.2507(6)	0.792(1)	-0.016(1)	0.080(4)
H(1)	-0.0767	0.8453	0.5286	0.102
H(2)	-0.0572	0.8919	0.3949	0.102
H(3)	-0.1021	0.7810	0.3906	0.102
H(4)	-0.0210	0.6826	0.6359	0.073
H(5)	-0.0463	0.6178	0.4982	0.073
H(6)	0.0377	0.6134	0.5781	0.073
H(7)	0.1300	0.7026	0.6770	0.069
H(8)	0.1873	0.7915	0.6490	0.069
H(9)	0.1190	0.6284	0.2985	0.069
H(10)	0.0762	0.5750	0.4016	0.069
H(11)	0.1873	0.6082	0.5393	0.073
H(12)	-0.0025	0.7116	0.2699	0.066
H(13)	0.1084	0.8383	0.2506	0.075
H(14)	0.1498	0.9329	0.4626	0.071
H(15)	0.0658	0.8734	0.6250	0.063
H(16)	0.2906	0.5927	0.2065	0.065
H(17)	0.2406	0.6258	-0.0469	0.094
H(18)	0.2328	0.8191	-0.1075	0.097
H(19)	0.4649	0.9443	0.4254	0.037
H(20)	0.5729	0.8656	0.4660	0.268
H(21)	0.5930	0.6651	0.4477	0.165
H(22)	0.8192	-0.0610	0.1619	0.084
H(23)	0.7603	0.0105	0.2412	0.084

x, y, z: fraktionelle Koordinaten;

U(eq) mittlere quadratische Amplitude atomarer Bewegung im Kristall;

Charakterisierung des kristallinen, wasserfreien Tiotropiumbromids

Wie vorstehend beschrieben wird ausgehend von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat das erfindungsgemäße, kristalline wasserfreie Tiotropiumbromid zugänglich.

Die kristalline Struktur des wasserfreien Tiotropiumbromids wurde aus hochauflösenden Röntgenpulverdaten (Synchrotronstrahlung) durch einen

Realraum-Ansatz über ein sog. "simuliertes Tempverfahren" (simulated annealing) bestimmt. Eine abschließende Rietveld-Analyse wurde zur Verfeinerung der Strukturparameter durchgeführt. Tabelle 4 faßt die für kristallines, wasserfreies Tiotropiumbromid erhaltenen experimentellen Daten zusammen.

Tabelle 4: Experimentelle Daten zur Kristallstrukturanalyse von Tiotropiumbromid (wasserfrei)

Formel	$C_{19}H_{22}NO_4S_2Br$
Temperatur [°C]	25
Molekulargewicht [g/mol]	472.4
Raumgruppe	$P2_1/c$
a [Å]	10.4336(2)
b [Å]	11.3297(3)
c [Å]	17.6332(4)
β [°]	105.158(2)
V [Å ³]	2011.89(8)
Z	4
berechnete Dichte [g cm ⁻³]	1.56
2Θ (Bereich) [°]	2.0 – 20
Intervall [°2 Θ]	0.003
Zählzeit / Schritt [sec]	3
Wellenlänge [Å]	0.7000

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung kristallines, wasserfreies Tiotropiumbromid, welches durch die Elementarzelle

$$\begin{aligned}
 a &= 10.4336(2)\text{Å}, \\
 b &= 11.3297(3)\text{Å}, \\
 c &= 17.6332(4)\text{Å} \text{ und} \\
 \alpha &= 90^\circ, \\
 \beta &= 105.158(2)^\circ \text{ und} \\
 \gamma &= 90^\circ \text{ (Zellvolumen} = 2011.89(8)\text{Å}^3 \text{)}.
 \end{aligned}$$

gekennzeichnet ist.

Die Kristallstruktur der wasserfreien Form des Tiotropiumbromids kann als Schichtstruktur beschrieben werden. Zwischen den aus Tiotropium gebildeten Schichten sind die Bromidionen lokalisiert.

Zur Strukturaufklärung des kristallinen, wasserfreien Tiotropiumbromids wurde ein hochaufgelöstes Röntgenpulverdiagramm bei Raumtemperatur an der Nationalen Synchrotronquelle (Brookhaven National Laboratory, USA) an der Meßstation X3B1 ($\lambda = 0.700 \text{ \AA}$) aufgenommen. Für dieses Experiment wurde eine Probe von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat in eine Quarzglaszylinderkapillare mit 0,7 mm Durchmesser eingebracht. In einem Ofen wurde das Wasser durch Aufheizen unter vermindertem Druck auf 80°C entfernt.

Die Strukturlösung erfolgte durch ein sog. "simuliertes Tempverfahren". Hierzu wurde das Programmpaket DASH vom Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC, Cambridge, United Kingdom) verwendet.

Tabelle 5 faßt die für kristallines, wasserfreies Tiotropiumbromid ermittelten Atomkoordinaten zusammen.

Tabelle 5: Koordinaten

Atom	x	y	z	U_{iso}
S1	1.0951(8)	0.3648(8)	0.8189(5)	0.075(9)
S1	0.9143(9)	0.1374(8)	0.9856(5)	0.075(9)
O	0.6852(13)	0.2339(6)	0.7369(6)	0.075(9)
O1	0.7389(15)	0.0898(9)	0.8234(6)	0.075(9)
O2	0.8211(10)	0.3897(17)	0.8277(7)	0.075(9)
O3	0.4975(17)	0.4816(9)	0.6011(7)	0.075(9)
N	0.4025(10)	0.2781(8)	0.5511(5)	0.075(9)
C	0.7509(8)	0.1885(6)	0.8038(5)	0.075(9)
C1	0.8593(7)	0.2788(5)	0.8495(4)	0.075(9)
C2	0.9924(9)	0.2533(6)	0.8225(6)	0.075(9)
C3	0.8884(9)	0.2664(7)	0.9382(4)	0.075(9)
C4	0.5848(12)	0.1596(8)	0.6753(8)	0.075(9)
C5	0.4544(13)	0.1929(14)	0.6809(8)	0.075(9)
C6	0.6156(13)	0.1810(13)	0.5973(9)	0.075(9)
C7	0.5493(11)	0.2881(11)	0.5578(6)	0.075(9)
C8	0.5869(12)	0.3832(11)	0.6092(7)	0.075(9)

Fortsetzung Tabelle 5:

Atom	x	y	z	U_{iso}
C9	0.4947(13)	0.3902(10)	0.6575(6)	0.075(9)
C10	0.4004(10)	0.2998(11)	0.6332(6)	0.075(9)
C11	0.3220(13)	0.3670(13)	0.4935(6)	0.075(9)
C12	0.3450(19)	0.1643(26)	0.5211(11)	0.075(9)
C13	0.9184(16)	0.3808(9)	0.9920(6)	0.075(9)
C14	1.0313(16)	0.1552(15)	0.8011(15)	0.075(9)
C15	0.9515(17)	0.3374(10)	0.0501(6)	0.075(9)
C16	0.9756(18)	0.2190(11)	1.0742(5)	0.075(9)
C17	1.1483(22)	0.1762(18)	0.7718(24)	0.075(9)
C18	1.1860(16)	0.2800(15)	0.7768(19)	0.075(9)
BR	0.4597(4)	0.8200(15)	0.61902(25)	0.042(9)

In vorstehender Tabelle bezeichnen die Werte " U_{iso} " die isotropen Temperaturfaktoren. Beispielsweise in der Einkristallröntgenstrukturanalyse entspricht dies den $u(eq)$ -Werten.

Tabelle 6 faßt die Reflexe (h,k,l-Indizes) des für kristallines, wasserfreies Tiotropiumbromid erhaltenen Pulverdiagramms zusammen.

Tabelle 6: Experimentelle Daten zur Kristallstrukturanalyse von wasserfreiem Tiotropiumbromid

Nr.	h	k	l	$2\Theta_{obs.}$	$2\Theta_{calc.}$	$2\Theta_{obs.} - 2\Theta_{calc.}$
1	1	0	0	8.762	8.769	-0.007
2	0	1	1	9.368	9.369	-0.001
3	-1	0	2	11.730	11.725	0.005
4	0	1	2	12.997	13.004	-0.007
5	-1	1	2	14.085	14.094	-0.009
6	1	0	2	15.271	15.275	-0.004
7	0	0	3	15.620	15.616	0.004
8	0	2	1	16.475	16.475	0.0
9	1	1	2	17.165	17.170	-0.005

Fortsetzung Tabelle 6:

Nr.	h	k	l	$2\Theta_{\text{obs.}}$	$2\Theta_{\text{calc.}}$	$2\Theta_{\text{obs.}} - 2\Theta_{\text{calc.}}$
10	2	0	0	17.588	17.591	-0.003
11	-1	2	1	18.009	18.035	-0.026
12	1	2	1	19.336	19.328	0.008
13	-2	1	2	19.596	19.600	-0.004
14	-1	0	4	20.417	20.422	-0.005
15	0	0	4	20.865	20.872	-0.007
16	2	1	1	21.150	21.145	0.005
17	-2	1	3	21.759	21.754	0.005
18	0	2	3	22.167	22.160	0.007
19	-1	2	3	22.289	22.288	0.001
20	2	0	2	22.735	22.724	0.011
21	-2	2	1	23.163	23.159	0.004
22	-2	0	4	23.567	23.575	-0.008
23	2	1	2	24.081	24.058	0.023
24	1	0	4	24.746	24.739	0.007
25	-1	3	1	25.220	25.221	-0.001
26	1	2	3	25.359	25.365	-0.006
27	0	3	2	25.790	25.783	0.007
28	1	1	4	25.978	25.975	0.003
29	0	2	4	26.183	26.179	0.004
30	-1	3	2	26.383	26.365	0.018
31	-1	1	5	26.555	26.541	0.014
32	-3	1	2	27.024	27.021	0.003
33	3	1	0	27.688	27.680	0.008
34	-3	1	3	28.221	28.215	0.006
35	3	0	1	28.377	28.376	0.001
36	-3	0	4	29.246	29.243	0.003
37	3	1	1	29.459	29.471	-0.012
38	-1	2	5	29.906	29.900	0.006

Fortsetzung Tabelle 6:

Nr.	h	k	l	$2\Theta_{\text{obs.}}$	$2\Theta_{\text{calc.}}$	$2\Theta_{\text{obs.}} - 2\Theta_{\text{calc.}}$
39	-3	2	1	30.171	30.165	0.006
40	0	2	5	30.626	30.626	0.0
41	1	1	5	30.871	30.856	0.015
42	0	0	6	31.504	31.532	-0.028
43	2	1	4	31.826	31.847	-0.021
44	-2	1	6	32.888	32.888	0.0
45	1	4	1	33.605	33.615	-0.010
46	3	0	3	34.379	34.377	0.002
47	1	0	6	35.021	35.018	0.003
48	-4	1	1	35.513	35.503	0.01
49	1	1	6	35.934	35.930	0.004
50	-1	1	7	36.544	36.543	0.001
51	-4	1	4	37.257	37.255	0.002
52	-4	2	2	37.933	37.952	-0.019
53	4	1	1	38.258	38.264	-0.006

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft aufgrund der pharmazeutischen Wirksamkeit der erfindungsgemäßen wasserfreien Form die Verwendung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid als Arzneimittel. Zur Herstellung eines inhalativ applizierbaren Arzneimittels, insbesondere eines Inhalationspulvers, welches das durch die vorliegende Erfindung beschriebene wasserfreie, kristalline Tiotropiumbromid enthält, kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren vorgegangen werden. Diesbezüglich wird beispielsweise auf die Lehre der DE-A-179 22 07 verwiesen. Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf Inhalationspulver gekennzeichnet durch einen Gehalt von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid.

Aufgrund der hohen Wirksamkeit von Tiotropiumbromid enthalten die vorstehend genannten Inhalationspulver neben dem Wirkstoff vorzugsweise ferner physiologisch verträgliche Hilfsstoffe. Hierbei können beispielsweise die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und

Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die durch einen Gehalt an wasserfreiem, kristallinem Tiotropiumbromid gekennzeichnet sind, eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen.

Bevorzugte, das erfindungsgemäße Tiotropiumbromid-anhydrat enthaltende Inhalationspulver sind dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus einem Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 17 bis 50µm, besonders bevorzugt von 20 bis 30µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 2 bis 8µm, besonders bevorzugt von 3 bis 7µm besteht. Dabei wird unter der mittleren Teilchengröße im hier verwendeten Sinne der 50%-Wert aus der Volumenverteilung gemessen mit einem Laserdiffraktometer nach der Trockendispersionsmethode verstanden. Bevorzugt sind Inhalationspulver bei denen der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 3 bis 15%, besonders bevorzugt 5 bis 10% beträgt.

Ein mögliches Verfahren zur Herstellung dieser erfindungsgemäß bevorzugten Inhalationspulver ist nachstehend detaillierter erörtert.

Nach Einwaage der Ausgangsmaterialien erfolgt zunächst die Fertigung der Hilfsstoffmischung aus den definierten Fraktionen des gröberen Hilfsstoffs und des feineren Hilfsstoffs. Anschließend erfolgt die Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver aus der Hilfsstoffmischung und dem Wirkstoff. Soll das Inhalationspulver mittels Inhaletten in hierzu geeigneten Inhalatoren appliziert werden, schließt sich der Herstellung der Inhalationspulver die Fertigung der pulverhaltigen Kapseln an.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Inhaltionspulver erfolgt durch Mischen der gröberen Hilfsstoffanteile mit den feineren Hilfsstoffanteilen und anschließendem Mischen der so erhaltenen Hilfsstoffgemische mit dem Wirkstoff.

Zur Herstellung der Hilfsstoffmischung werden die gröberen und feineren Hilfsstoffanteile in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Die Zugabe der beiden Komponenten erfolgt vorzugsweise über einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Vorzugsweise wird der gröbere Hilfsstoff vorgelegt und anschließend der feinere Hilfsstoffanteil in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei diesem Mischverfahren die Zugabe der beiden Komponenten portionsweise, wobei ein Teil des gröberen Hilfsstoffs zunächst vorgelegt und anschließend abwechselnd feinerer und gröberer Hilfsstoff zugegeben wird. Besonders bevorzugt ist bei der Herstellung der Hilfsstoffmischung das abwechselnde, schichtweise Einsieben der beiden Komponenten. Vorzugsweise erfolgt das Einsieben der beiden Komponenten abwechselnd in je 15 bis 45, besonders bevorzugt in je 20 bis 40 Schichten. Der Mischvorgang der beiden Hilfsstoffe kann bereits während der Zugabe der beiden Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.

Nach Herstellung der Hilfsstoffmischung werden diese und der Wirkstoff in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Der verwendete Wirkstoff weist eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10 μm , vorzugsweise von 1 bis 6 μm , besonders bevorzugt von 2 bis 5 μm auf. Die Zugabe der beiden Komponenten erfolgt vorzugsweise über einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Vorzugsweise wird die Hilfsstoffmischung vorgelegt und anschließend der Wirkstoff in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei diesem Mischverfahren die Zugabe der beiden Komponenten portionsweise. Besonders bevorzugt ist bei der Herstellung der Hilfsstoffmischung das abwechselnde, schichtweise Einsieben der beiden Komponenten. Vorzugsweise erfolgt das Einsieben der beiden Komponenten abwechselnd in je 25 bis 65, besonders bevorzugt in je 30 bis 60 Schichten. Der Mischvorgang der Hilfsstoffmischung mit dem Wirkstoff kann bereits während der Zugabe der beiden Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.

Die so erhaltene Pulvermischung kann gegebenenfalls erneut ein- oder mehrfach über einen Siebgranulator gegeben und jeweils anschließend einem weiteren Mischvorgang unterworfen werden.

Die nach vorstehendem Verfahren erhältlichen Inhalationspulver enthalten vorzugsweise etwa 0,001 - 2 % Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch verträglichen Hilfsstoff. Bevorzugt sind Inhalationspulver, enthaltend 0,04 bis 0,8% Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus einem Gemisch von größerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 µm besteht, wobei der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 1 bis 20% beträgt.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Inhalationspulver, die 0,08 bis 0,64%, besonders bevorzugt 0,16 bis 0,4% Tiotropium enthalten.

Insofern in die vorstehend genannten Inhalationspulver wasserfreies, kristallines Tiotropiumbromid eingesetzt wird, enthalten diese Pulvermischungen vorzugsweise 0,0012 - 2,41% Tiotropiumbromid-anhydrat. Entsprechend bevorzugt sind Inhalationspulver, die zwischen 0,048 und 0,96% Tiotropiumbromid-anhydrat enthalten. Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Inhalationspulver, die 0,096 bis 0,77%, besonders bevorzugt 0,19 bis 0,48% Tiotropiumbromid-anhydrat enthalten.

Bei den im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten prozentualen Angaben, handelt es sich stets um Gewichtsprozent.

Eine alternative, ebenfalls bevorzugte Ausführungsform zur Herstellung von Tiotropiumbromid-anhydrat enthaltenden Inhalationspulvern, kann ferner ausgehend von Inhalationspulvern erfolgen, die auf Basis des kristallinen Tiotropiumbromid-monohydrats formuliert wurden. Diese enthalten zwischen 0,0012 und 2,5%, vorzugsweise 0,05 bis 1%, bevorzugt 0,1 bis 0,8%, besonders bevorzugt 0,2 bis 0,5% kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat und sind vorzugsweise in Analogie zu dem vorstehend beschriebenen Verfahren zugänglich. Diese, kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat enthaltenden Inhalationspulver können zur Darstellung von Inhalationspulvern, enthaltend das erfindungsgemäße Tiotropiumbromid-anhydrat, entweder vor Befüllung der entsprechenden Inhalationskapseln oder bevorzugt nach Abfüllung in die entsprechenden Inhalationskapseln bei mehr als 60°C, vorzugsweise bei 65-100°C, besonders bevorzugt bei 70-100°C, unter vermindertem Druck, vorzugsweise im Hochvakuum über einen Zeitraum von 15 Minuten bis 24 Stunden, vorzugsweise von 20 Minuten bis 12 Stunden, besonders bevorzugt von 30 Minuten bis 6 Stunden getrocknet werden. Besonders bevorzugt wird unter vermindertem Druck ein Wert von bis zu 5×10^{-2} bar, vorzugsweise 1×10^{-2} bar, besonders bevorzugt 5×10^{-3} bar verstanden.

Besonders bevorzugt wird vorstehend genannte Entwässerung zum Anhydrat bei etwa 1×10^{-3} bar oder weniger durchgeführt.

Aufgrund der anticholinergen Wirksamkeit von Tiotropiumbromid zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf die Verwendung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen die Applikation eines Anticholinergikums einen therapeutischen Nutzen entfalten kann. Bevorzugt ist die entsprechende Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma oder COPD.

Das nachfolgende Synthesebeispiel dient der Illustration eines exemplarisch durchgeführten Herstellungsverfahrens für wasserfreies, kristallines Tiotropiumbromid. Es ist lediglich als mögliche, exemplarisch dargestellte Vorgehensweise zu verstehen, ohne die Erfindung auf dessen Inhalt zu beschränken.

Synthesebeispiel

A) Herstellung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat:

In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der Apparateinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren vervollständigt. Das Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.
Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromid-monohydrat (86 % d. Th.)

B) Herstellung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid:

Aus dem wie oben beschriebenen erhaltenen kristallinen Tiotropiumbromid-monohydrat wird durch sorgfältiges Trocknen bei 80 – 100 °C unter vermindertem Druck, vorzugsweise im Hochvakuum (bei etwa 1×10^{-3} bar oder weniger) über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten die wasserfreie Form erzeugt. Alternativ zum Trocknungsschritt bei 80 – 100 °C im Vakuum kann auch durch Lagerung über getrocknetem Kieselgel bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden die wasserfreie Form hergestellt werden.

Patentansprüche

- 1) Wasserfreies, kristallines Tiotropiumbromid.
- 2) Wasserfreies, kristallines Tiotropiumbromid nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine mittels Röntgenstrukturanalyse bestimmte monoklinische Elementarzelle mit den Parametern $a = 10.4336(2)\text{\AA}$, $b = 11.3297(3)\text{\AA}$, $c = 17.6332(4)\text{\AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 105.158(2)^\circ$ und $\gamma = 90^\circ$ (Zellvolumen $= 2011.89(8)\text{\AA}^3$).
- 3) Verfahren zur Herstellung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es durch sorgfältiges Trocknen bei mehr als 50°C , vorzugsweise bei $60\text{--}100^\circ\text{C}$, unter vermindertem Druck hergestellt wird.
- 4) Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung über einen Zeitraum von 15 Minuten bis 24 Stunden erfolgt.
- 5) Verfahren zur Herstellung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid, gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es durch Lagerung von kristallinen Tiotropiumbromidmonohydrat über einem geeigneten Trocknungsmittel über einen Zeitraum von 12 bis 96 Stunden hergestellt wird.
- 6) Kristallines, wasserfreies Tiotropiumbromid, erhältlich nach einem der Ansprüche 3, 4 oder 5.
- 7) Verwendung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat zur Herstellung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid.
- 8) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 6.
- 9) Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Inhalationspulver handelt.
- 10) Verwendung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen die Applikation eines Anticholinergikums einen therapeutischen Nutzen entfalten kann.

- 11) Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Erkrankungen um Asthma oder COPD handelt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/06291

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/46 C07D451/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27 March 1991 (1991-03-27) cited in the application page 12, line 1 - line 10; example 4 page 4, line 43 - line 46 ----	1-11
P,X	WO 02 30928 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;KULINNA CHRISTIAN (DE); TRUNK MICHAEL) 18 April 2002 (2002-04-18) page 3, line 24 -page 4, line 15; examples ----	1-11
E	WO 02 051840 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;BANHOLZER ROLF (DE); LUETTKE SVEN (DE) 4 July 2002 (2002-07-04) page 16, line 31 -page 17, line 29 -----	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 2002

Date of mailing of the international search report

11/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Härtinger, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/06291

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0418716	A	27-03-1991	DE 3931041 A1	28-03-1991
			AT 103914 T	15-04-1994
			AU 642913 B2	04-11-1993
			AU 6431890 A	18-04-1991
			BG 61295 B2	30-04-1997
			CA 2066248 A1	17-03-1991
			CZ 9004523 A3	11-11-1998
			DD 297647 A5	16-01-1992
			DE 59005250 D1	11-05-1994
			DK 418716 T3	02-05-1994
			WO 9104252 A1	04-04-1991
			EP 0418716 A1	27-03-1991
			ES 2052125 T3	01-07-1994
			HR 940723 A1	30-06-1997
			HU 60740 A2	28-10-1992
			HU 208823 B	28-01-1994
			HU 210612 B3	29-05-1995
			IE 903342 A1	10-04-1991
			IL 95691 A	23-07-1996
			JP 7030074 B	05-04-1995
			JP 5502438 T	28-04-1993
			KR 168432 B1	15-01-1999
			MX 9203150 A1	01-07-1992
			NZ 235306 A	24-06-1997
			PL 286900 A1	02-12-1991
			PT 95312 A ,B	22-05-1991
			SI 9011744 A ,B	31-10-1997
			SK 452390 A3	04-11-1998
			RU 2073677 C1	20-02-1997
			US 5610163 A	11-03-1997
			ZA 9007338 A	26-08-1992
WO 0230928	A	18-04-2002	WO 0230928 A1	18-04-2002
WO 02051840	A	04-07-2002	DE 10064816 A1	27-06-2002
			WO 02051840 A1	04-07-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06291

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/46 C07D451/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27. März 1991 (1991-03-27) in der Anmeldung erwähnt Seite 12, Zeile 1 - Zeile 10; Beispiel 4 Seite 4, Zeile 43 - Zeile 46 ---	1-11
P,X	WO 02 30928 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;KULINNA CHRISTIAN (DE); TRUNK MICHAEL) 18. April 2002 (2002-04-18) Seite 3, Zeile 24 -Seite 4, Zeile 15; Beispiele ---	1-11
E	WO 02 051840 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;BANHOLZER ROLF (DE); LUETTKE SVEN (DE) 4. Juli 2002 (2002-07-04) Seite 16, Zeile 31 -Seite 17, Zeile 29 -----	1-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. September 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/09/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Härtinger, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06291

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0418716	A	27-03-1991	DE	3931041 A1	28-03-1991
			AT	103914 T	15-04-1994
			AU	642913 B2	04-11-1993
			AU	6431890 A	18-04-1991
			BG	61295 B2	30-04-1997
			CA	2066248 A1	17-03-1991
			CZ	9004523 A3	11-11-1998
			DD	297647 A5	16-01-1992
			DE	59005250 D1	11-05-1994
			DK	418716 T3	02-05-1994
			WO	9104252 A1	04-04-1991
			EP	0418716 A1	27-03-1991
			ES	2052125 T3	01-07-1994
			HR	940723 A1	30-06-1997
			HU	60740 A2	28-10-1992
			HU	208823 B	28-01-1994
			HU	210612 B3	29-05-1995
			IE	903342 A1	10-04-1991
			IL	95691 A	23-07-1996
			JP	7030074 B	05-04-1995
			JP	5502438 T	28-04-1993
			KR	168432 B1	15-01-1999
			MX	9203150 A1	01-07-1992
			NZ	235306 A	24-06-1997
			PL	286900 A1	02-12-1991
			PT	95312 A ,B	22-05-1991
			SI	9011744 A ,B	31-10-1997
			SK	452390 A3	04-11-1998
			RU	2073677 C1	20-02-1997
			US	5610163 A	11-03-1997
			ZA	9007338 A	26-08-1992
WO 0230928	A	18-04-2002	WO	0230928 A1	18-04-2002
WO 02051840	A	04-07-2002	DE	10064816 A1	27-06-2002
			WO	02051840 A1	04-07-2002